



## КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИЕЙ: СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

© К.Ю. Гайдук, С.В. Чурашов, А.Н. Куликов

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург

Для цитирования: Гайдук К.Ю., Чурашов С.В., Куликов А.Н. Клеточные технологии в лечении пациентов с возрастной макулярной дегенерацией: современное состояние проблемы // Офтальмологические ведомости. — 2019. — Т. 12. — № 4. — С. 35–41. <https://doi.org/10.17816/OV12604>

Поступила: 05.05.2019

Одобрена: 02.07.2019

Принята: 18.09.2019

✧ Возрастная макулярная дегенерация (ВМД) является наиболее часто встречающейся патологией макулы — зоны, ответственной за центральное зрение. Основной фокус большинства исследователей сосредоточен на патологических процессах, протекающих в пигментном эпителии сетчатки, который сегодня считается главной мишенью ВМД. Для лечения «сухой» формы заболевания, на долю которой приходится около 90 % всех случаев ВМД, до сих пор не разработано эффективных методов лечения, в то время как в терапии «влажной» формы с определённым успехом используют антиангиогенную терапию, фотодинамическую терапию, хирургические методы лечения. Стволовые клетки, обладая колоссальным терапевтическим потенциалом, постепенно находят применение в медицинских технологиях, в том числе в офтальмологии. Ряд преклинических исследований доказали безопасность культивированных клеток пигментного эпителия сетчатки, что дало повод к началу клинических испытаний стволовых клеток в лечении пациентов с ВМД. В обзоре проанализированы данные научной литературы по вопросам современных представлений о патогенезе ВМД, патогенетически обоснованных методов лечения, в том числе с помощью клеточных технологий, перспектив и проблем применения стволовых клеток при лечении пациентов с ВМД.

✧ **Ключевые слова:** возрастная макулярная дегенерация; пигментный эпителий сетчатки; стволовые клетки; клеточная терапия.

## STEM CELL-BASED TECHNOLOGIES IN TREATMENT OF AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION PATIENTS: CURRENT STATE OF THE PROBLEM

© K.Yu. Gayduk, S.V. Churashov, A.N. Kulikov

S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg, Russia

For citation: Gayduk KYu, Churashov SV, Kulikov AN. Stem cell-based technologies in treatment of age-related macular degeneration patients: current state of the problem. *Ophthalmology Journal*. 2019;12(4):35-41. <https://doi.org/10.17816/OV12604>

Received: 05.05.2019

Revised: 02.07.2019

Accepted: 18.09.2019

✧ Age-related macular degeneration (AMD) is the most common disease of the macula — the area responsible for central vision. With regard to the pathogenesis of AMD, the main focus of most researchers is on the pathological processes occurring in the retinal pigment epithelium (RPE), which is considered as the main target of the disease. For the treatment of the “dry” form of the disease, which accounts for about 90% of all AMD cases, up to now no effective treatment methods were elaborated, while in the therapy of the “wet” form, antiangiogenic therapy, photodynamic therapy, and surgical treatment methods have been used with concrete success. Stem cells, possessing enormous therapeutic potential, are gradually being introduced into medical technologies, including ophthalmology. A number of pre-clinical studies have proven the safety of using cultured cells of the RPE, which gave rise to the beginning of clinical trials of the use of stem cells in the treatment of AMD patients. The review analyzes the data of scientific literature on the current understanding of the pathogenesis of AMD, pathogenetically substantiated therapies, including those using cell-based technologies, prospects and problems of using stem cells in the treatment of AMD patients.

✧ **Keywords:** age-related macular degeneration; retinal pigment epithelium; stem cells; cell-based therapy.

## ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям возрастная макулярная дегенерация (ВМД) представляет собой хронический дегенеративный процесс с преимущественной локализацией в области макулы у лиц пожилого и старческого возраста, имеющих генетическую предрасположенность. Заболевание характеризуется поражением и гибелью пигментного эпителия сетчатки (ПЭС) и фоторецепторов, а также специфическими нарушениями в хориокапиллярном слое и мембране Бруха [1].

ВМД, будучи основной причиной слепоты у пациентов старше 60 лет в развитых странах, считается серьезной медико-социальной проблемой, привлекающей внимание многих исследователей. Патологический процесс локализуется в анатомической зоне, ответственной за центральное зрение. Заболевание приводит к нарушению зрения при распознавании лиц, вождении автомобиля и чтении, значительно ограничивая повседневную деятельность и весомо снижая качество жизни [2].

На сегодняшний день отсутствуют эффективные методы лечения неэкссудативной («сухой») формы ВМД, которая, непрерывно прогрессируя, приводит к необратимой потере центрального зрения. В терапии пациентов с экссудативной («влажной») формой до определённого момента развития болезни с успехом применяют антиангиогенную, фотодинамическую терапию (ФДТ), однако патологический процесс, пройдя «точку невозврата», связанную с атрофией и гибелью клеток ПЭС и фоторецепторов, далее не поддаётся коррекции и стабилизации этими методами лечения.

## ПАТОГЕНЕЗ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

Исследователи ищут причину ВМД на протяжении долгого времени, но точная этиология заболевания до сих пор не установлена. В целом считают, что ВМД вызвана сочетанием генетических причин и факторов окружающей среды, то есть представляет мультифакторное заболевание [3]. Исследования патогенеза ВМД последних лет сосредоточены на патологических процессах, происходящих в ПЭС [4]. Помимо того что ПЭС является частью гематоофтальмического барьера, он выполняет ряд функций, играющих решающую роль в сохранении сетчатки и, следовательно, зрения. Важнейшая из них — фагоцитоз наружных сегментов фоторецепторов, благодаря

которому обеспечивается постоянное обновление световоспринимающего аппарата и физиологическое равновесие фотобиохимических процессов, происходящих в нем [5]. По данным ряда авторов, к нарушениям функций клеток ПЭС приводят следующие патофизиологические механизмы:

- нарушение кровообращения в хориокапиллярах макулярной зоны, характеризующихся значительно более интенсивной перфузией крови по сравнению с хориокапиллярами периферических отделов сосудистой оболочки [6];
- хронический оксидативный стресс в митохондриях ПЭС, обуславливающий развитие биоэнергетического кризиса в клетках с последующим нарушением энергетического обеспечения фагоцитоза [7];
- аномальная активность системы комплемента на фоне повреждения гематоретинального барьера, провоцирующая в клетках ПЭС развитие хронического аутоиммунного воспаления [8, 9];
- мутации в генах, ответственных за процесс фагоцитоза [10].

Установлено, что в результате поражения механизма фагоцитоза в ПЭС в его клетках откладывается и накапливается липофусцин («пигмент старения») [11]. Основным компонентом липофусцина — N-ретилидин-N-ретирилэтанолламин, который способен нарушать функции ПЭС, вызывая его апоптоз. Накопление N-ретилидин-N-ретирилэтанолламина в клетках ПЭС повышает риск экссудативной ВМД, при которой под воздействием VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor, сосудистый эндотелиальный фактор роста) развивается хориоидальная неоваскуляризация (ХНВ). Кроме того, нарушается транспорт нутриентов, биологически активных молекул через ПЭС от хориокапилляров в направлении фоторецепторов, что в итоге приводит к дистрофии и гибели клеток ПЭС и фоторецепторов [12].

## СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВОЗРАСТНОЙ МАКУЛЯРНОЙ ДЕГЕНЕРАЦИИ

В настоящее время в лечении пациентов с «сухой» формой ВМД большое значение имеют мероприятия, направленные на исключение модифицируемых факторов риска развития и прогрессирования заболевания (отказ от курения, снижение массы тела, дозированная физическая нагрузка), а также назначение препаратов витаминов Е и С, зеаксантина и лютеина [13], цинка и меди, β-каротина, играющих важную роль в формировании антиоксидантной защиты, под-

держании биохимического равновесия в тканях внутренних оболочек глаза [14].

«Влажная» форма ВМД обусловлена образованием ХНВ, растущей из хориокапилляров через дефекты в мембране Бруха. Эта форма — результат дисбаланса между фактором VEGF, который стимулирует рост сосудов, и фактором PEDF (Pigment Epithelium-Derived Factor, фактор — производное пигментного эпителия), который его подавляет [15]. Излишки VEGF провоцируют образование под макулой новых кровеносных сосудов, которые характеризуются патологической проницаемостью вследствие структурной неполноценности их стенок. В лечении пациентов с неоваскулярной ВМД активно и довольно успешно используют антиангиогенную терапию. Наиболее широкое распространение в офтальмологической практике получили пегаптаниб (первый одобренный ингибитор VEGF для лечения «влажной» формы ВМД), ранибизумаб, афлиберцепт, бевацизумаб [16]. В сочетании с анти-VEGF-терапией высокую эффективность в отношении ХНВ показала ФДТ с вертепорфином, который, являясь фотосенсибилизатором, накапливается в активно делящихся клетках (в неоваскулярной ткани). Вещество вводят внутривенно, оно активируется при локальном воздействии излучения диодного лазера с длиной волны 689 нм, что соответствует абсорбционному пику вертепорфина. Основное преимущество ФДТ заключается в возможности избирательного повреждения тканей, которое основано на преимущественном накоплении фотосенсибилизатора в ХНВ и на воздействии, ограниченном тканью-мишенью [17].

Однако при всех преимуществах анти-VEGF-терапии даже в случае комплаентности пациента в долгосрочной перспективе зрение постепенно снижается из-за развивающихся осложнений (субретинальное кровоизлияние, субретинальный макулярный фиброз и т. п.) или атрофии сосудистой оболочки и ПЭС. В таких ситуациях дальнейшая антиангиогенная терапия нецелесообразна, а прогноз восстановления зрительных функций неблагоприятен. Для лечения подобных состояний разработаны различные варианты субретинальной хирургии: механическое удаление субретинальной неоваскулярной мембраны из-под нейросенсорной сетчатки через парамакулярный ретиномический доступ, транслокация макулы на 5–45° после круговой (360°) ретиномии, пересадка свободного комплекса «ПЭС — хориоидея» с периферии глазного дна [18, 19].

## ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК

Стремительный прогресс медицинской науки, связанный с выдающимися открытиями и достижениями в области стволовых клеток, не обошёл стороной и офтальмологию. На сегодняшний день учёные из ряда зарубежных стран работают над вопросами применения клеточных технологий в лечении больных ВМД. Глаз в целом и субретинальное пространство в частности являются идеальной мишенью в отношении применения стволовых клеток ввиду своей «иммунологической привилегированности», которую обеспечивает несколько структурных и функциональных особенностей:

- гематофтальмический барьер (сосуды радужки, эпителий цилиарного тела, пигментный эпителий и сосуды сетчатки) препятствует проникновению в глаз эффекторных Т-клеток и антител;
- отсутствие во внутренних отделах лимфодренажной системы;
- стромальные клетки глаза редко экспрессируют молекулы главного комплекса гистосовместимости I (major histocompatibility complex, МНС I) и совсем не экспрессируют молекулы МНС II [20];
- экспрессия на поверхности интраокулярных клеток Fas-лиганда и других мембранных ингибиторов компонентов активации комплемента предотвращает иммунозависимый клеточный лизис. Fas-лиганд при нарушении гематофтальмического барьера противодействует образованию каскада комплемента [7];
- пигментный эпителий, покрывающий заднюю поверхность радужной оболочки и цилиарного тела и создающий основу для фоторецепторного слоя сетчатки, является ещё одним иммунологическим барьером глаза: плотные соединения в ПЭС препятствуют проникновению различных клеток и веществ из хориокапилляров в субретинальное пространство.

Ряд научных работ, посвящённых доклиническим исследованиям безопасности применения стволовых клеток на экспериментальных моделях макулярной дистрофии у животных, показал хорошую переносимость, отсутствие иммунологического отторжения даже ксенотрансплантатов, отсутствие образования опухолей, возможность приживания и интеграции культивированного ПЭС в нативный монослой клеток [21, 22]. Полученные в последние годы результаты первых клинических испытаний с применением субретинальной

трансплантации суспензии человеческих эмбриональных стволовых клеток (human Embryonic Stem Cells, hESC) у пациентов с ВМД дают надежду на появление и внедрение в клиническую практику новых эффективных методов хирургического лечения [23].

На основе анализа работ по данной проблеме можно выделить две стратегии применения стволовых клеток.

1. Культивирование стволовых клеток с дифференцировкой в ПЭС с последующей заменой повреждённого эндогенного ПЭС на новый монослой, культивированный на носителе [24].
2. Использование стволовых клеток в качестве поддерживающей системы для сохранения жизнеспособности, функциональной активности и полноценности ПЭС и фоторецепторов [25].

Для реализации первой стратегии используют два вида клеточных линий:

- 1) человеческие эмбриональные стволовые клетки (hESC) — уникальные клеточные популяции, обладающие способностью к самообновлению и дифференцировке в различные клеточные типы и полученные из внутренней клеточной массы эмбриона [20, 26, 27];
- 2) индуцированные плюрипотентные стволовые клетки (induced Pluripotent Stem Cells, iPSC) — клеточные линии, полученные в результате репрограммирования соматических клеток человека в плюрипотентные стволовые клетки с возможностью дальнейшей дифференцировки в различные клеточные типы [28–30].

В качестве каркаса, на котором выращивают монослой ПЭС, используют как натуральные, так и синтетические носители. Эталонный носитель должен обладать рядом критически важных качеств:

- *in vitro* обеспечивать формирование поляризованного слоя, который будет выполнять функции нативного ПЭС;
- иметь достаточную прочность и гибкость для того, чтобы его можно было поместить в субхориоидальное пространство;
- обеспечивать имплантацию и интеграцию с мембраной Бруха реципиента;
- обладать инертностью по отношению к тканям глаза;
- облегчать функционирование ПЭС и не препятствовать ему.

Наиболее часто среди натуральных субстанций для этих целей применяют носители из коллагена [31], желатина, мембраны Бруха с фибро-

нектином [32], десцеметовой мембраны, передней капсулы хрусталика, амниотической мембраны и фибрина шёлка с ламинином. К числу синтетических скаффолдов относят парилен-С, полиэстер (PET), политриметилен карбонат (PTMC), политетрафлюороэтилен (PTFE), поликапролактон (PCL), полиимид (PI) [33].

При отборе пациентов, которым планируется вмешательство по первой стратегии, необходимо учитывать, что необратимые изменения в хориокапиллярах макулярной зоны и мембране Бруха могут негативно сказаться на отдалённых результатах, поэтому таким пациентам данное лечение не показано. Важно, чтобы болезнь в своем развитии не прошла «точку невозврата», когда значительная часть фоторецепторов уже погибла.

При выполнении трансплантации по второй стратегии используют и другие клеточные линии.

1. Мезенхимальные стволовые клетки (mesenchymal stem cells).
  - 1.1. Стволовые клетки пуповины (umbilical cord-derived stem cells, UC-MSC), которые получают из пуповинной крови, отличаются высокой толерантностью к HLA-несовместимости между донором и реципиентом [5].
  - 1.2. Стволовые клетки костного мозга (bone marrow-derived stem cells, BM-MSC) обладают высоким пролиферативным потенциалом, высокой способностью к адгезии [34].
2. Нервные стволовые клетки (neural stem cells), секретирующие нейротрофические и ростовые факторы, оказывают протекторное действие на клетки ПЭС и фоторецепторы [35].
3. Стволовые клетки центральной нервной системы (CNS stem cells) [36].

При отборе пациентов для лечения решающее значение имеет стадия развития дегенеративных изменений, причем чем раньше будет проведена трансплантация, тем лучше будут результаты лечения.

Протокол оперативного вмешательства может варьировать в зависимости от исходной клинической ситуации, состояния заднего сегмента глаза, опыта и предпочтений хирурга. В ходе стандартной операции выполняют витрэктомию, отслаивание сетчатки, периферическую ретиномию, удаление хориоидальной неоваскулярной мембраны, введение перфторорганической жидкости для расправления сетчатки, замену перфторорганической жидкости на силиконовое масло, после чего субретинально вводят суспензию стволовых клеток [20].

По результатам первого завершившегося на сегодняшний день клинического испытания субретинальной трансплантации hESC-ПЭС у пациентов ВМД (9 пациентов — 9 глаз) и болезнью Штаргардта (9 пациентов — 9 глаз) (Astellas Institute For Regenerative Medicine (США, 2011–2016) под руководством S.D. Schwartz) были сделаны следующие выводы:

- все пациенты хорошо перенесли операцию с трансплантацией стволовых клеток;
- вмешательство оказалось достоверно безопасным;
- отсутствовали образования опухолей, иммунологическое отторжение трансплантата, кистозный макулярный отёк;
- неблагоприятные последствия были связаны с витреоретинальной хирургией и иммуносупрессивной терапией;
- значимое улучшение остроты зрения отмечено в 10 глазах;
- улучшение или сохранение остроты зрения зарегистрировано в 7 глазах;
- снижение остроты зрения наблюдалось в 1 глазу;
- при этом улучшений в неоперированных парных глазах не отмечалось [37–39].

На сегодняшний день представлены сведения о ещё десятке зарегистрированных незавершённых клинических испытаний по применению клеточных технологий в лечении пациентов с ВМД на разных стадиях. Руководители некоторых из них уже публикуют статьи с промежуточными обнадеживающими положительными результатами, подтверждающими безопасность, хорошую переносимость и достоверное улучшение зрительных функций у пациентов [20, 40].

Тем не менее, оставаясь важным перспективным направлением в лечении ВМД, хирургия с применением стволовых клеток сопряжена со сложными вопросами и проблемами.

- Спорный этический вопрос о применении эмбриональных стволовых клеток.
- Несовершенные протоколы дифференцировки стволовых клеток.
- Применение натуральных или искусственных каркасов для культивации и последующей трансплантации клеток: с одной стороны, носитель может стать причиной воспаления и отторжения трансплантата, а с другой — стволовые клетки в составе суспензии могут быть поглощены фагоцитами, так и не оказав ожидаемого лечебного действия.

- Отсутствие протокола введения/доставки клеток в субретинальное пространство.
- Иммунологическая совместимость: в случае иммунологического отторжения убрать клетки из субретинального пространства технически трудно.
- Отсутствие чётких критериев прохождения «точки невозврата» в процессе макулярной дегенерации, а следовательно, и определения показаний к оперативному лечению с помощью клеточных технологий.
- Значительные финансовые затраты, высокая стоимость лечения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Возрастная макулярная дегенерация, несмотря на успехи, достигнутые в последние десятилетия в её лечении, остаётся ведущей причиной слепоты среди лиц пожилого и старческого возраста. По-прежнему актуальны вопросы этиологии и патогенеза ВМД, которым до сегодняшнего дня продолжают посвящать свои работы исследователи по всему миру. На фоне появления новых высокотехнологичных методов лечения не утратили своей актуальности патогенетически обоснованные и эффективные методы консервативной терапии — антиангиогенная терапия, ФДТ. Свою нишу в лечении неоваскулярной ВМД прочно занимают и хирургические методы лечения, к которым прибегают в тех случаях, когда консервативные методы уже не в состоянии ни остановить анатомические изменения, ни стабилизировать зрительные функции. Результаты исследований трансплантации стволовых клеток в лечении пациентов с ВМД дают офтальмологам и их пациентам надежду на улучшение зрения. С другой стороны, данные доклинических исследований и клинических испытаний заставляют специалистов искать и разрабатывать новые подходы к лечению, оптимизировать имеющиеся протоколы дифференцировки и культивирования стволовых клеток, а также решать многие смежные проблемы, которые порой носят немедицинский характер.

### *Дополнительная информация*

Авторы данной статьи подтверждают отсутствие конфликта интересов.

### *Вклад авторов:*

*К.Ю. Гайдук* — анализ литературных данных, написание текста.

*С.В. Чурашов, А.Н. Куликов* — концепция и дизайн обзора.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Lim LS, Mitchell P, Seddon JM, et al. Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2012;379(9827):1728-1738. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60282-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60282-7).
2. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-e116. doi: [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(13)70145-1).
3. Lambert NG, El Shelmani H, Singh MK, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2016;54:64-102. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2016.04.003>.
4. Ao J, Wood JP, Chidlow G, et al. Retinal pigment epithelium in the pathogenesis of age-related macular degeneration and photobiomodulation as a potential therapy? *Clin Exp Ophthalmol*. 2018;46(6):670-686. doi: <https://doi.org/10.1111/ceo.13121>.
5. Inana G, Murat C, An W, et al. RPE phagocytic function declines in age-related macular degeneration and is rescued by human umbilical tissue derived cells. *J Transl Med*. 2018;16(1):63. doi: <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1434-6>.
6. Kvant A. Expression and regulation of vascular endothelial growth factor in choroidal fibroblasts. *Curr Eye Res*. 2009;14(11):1015-20. doi: <https://doi.org/10.3109/02713689508998523>.
7. Hollyfield JG, Bonilha VL, Rayborn ME, et al. Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration. *Nat Med*. 2008;14(2):194-198. doi: <https://doi.org/10.1038/nm1709>.
8. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*. 2002;134(3):411-431. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(02\)01624-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(02)01624-0).
9. Maller JB, Fagerness JA, Reynolds RC, et al. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2007;39(10):1200-1201. doi: <https://doi.org/10.1038/ng2131>.
10. Fisher CR, Ferrington DA. Perspective on AMD pathobiology: a bioenergetic crisis in the RPE. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(4):AMD41-AMD47. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.18-24289>.
11. Brunk UT, Terman A. Lipofuscin: mechanisms of age-related accumulation and influence on cell. *Free Radic Biol Med*. 2002;33(5):611-9. doi: [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(02\)00959-0](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(02)00959-0).
12. Sunness JS. Stem cells in age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy. *Lancet*. 2015;386(9988):29. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)61201-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)61201-6).
13. Age-Related Eye Disease Study 2 Research G. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-2015. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.4997>.
14. Chew EY, Clemons TE, Agron E, et al. Long-term effects of vitamins C and E, beta-carotene, and zinc on age-related macular degeneration: AREDS report no. 35. *Ophthalmology*. 2013;120(8):1604-1611e1604. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.01.021>.
15. Bird AC. Therapeutic targets in age-related macular disease. *J Clin Invest*. 2010;120(9):3033-41. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI42437>.
16. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-1908. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1102673>.
17. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-1444. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062655>.
18. Бикбов М.М., Файзрахманов Р.Р. Оперативное лечение пациентов с фиброваскулярными мембранами при макулярной дегенерации с частичным восстановлением пигментного эпителия сетчатки // *Современные технологии в офтальмологии*. – 2017. – № 1. – С. 35-38. [Bikbov MM, Fayzrakhmanov RR. Operativnoe lechenie patsientov s fibrovaskulyarnymi membranami pri makulyarnoy degeneratsii s chastichnym vosstanovleniem pigmentnogo epiteliya setchatki. *Sovremennyye tekhnologii v oftalmologii*. 2012;(1):35-37. (In Russ.)]
19. Radtke ND, Aramant RB, Petry HM, et al. Vision improvement in retinal degeneration patients by implantation of retina together with retinal pigment epithelium. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(2):172-2. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2008.04.009>.
20. Liu Y, Xu HW, Wang L, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium transplants as a potential treatment for wet age-related macular degeneration. *Cell Discov*. 2018;4:50. doi: <https://doi.org/10.1038/s41421-018-0053-y>.
21. Lu B, Malcuit C, Wang S, et al. Long-term safety and function of RPE from human embryonic stem cells in preclinical models of macular degeneration. *Stem Cells*. 2009;27(9):2126-2135. doi: <https://doi.org/10.1002/stem.149>.
22. Lund RD, Wang S, Klimanskaya I, et al. Human embryonic stem cell-derived cells rescue visual function in dystrophic RCS rats. *Cloning Stem Cells*. 2006;8(3):189-199. doi: <https://doi.org/10.1089/clo.2006.8.189>.
23. MacLaren RE, Bennett J, Schwartz SD. Gene therapy and stem cell transplantation in retinal disease: the new frontier. *Ophthalmology*. 2016;123(10S): S98-S106. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.06.041>.
24. Buchholz DE, Pennington BO, Croze RH, et al. Rapid and efficient directed differentiation of human pluripotent stem cells into retinal pigmented epithelium. *Stem Cells Transl Med*. 2013;2(5):384-93. doi: <https://doi.org/10.5966/sctm.2012-0163>.
25. Jones MK, Lu B, Girman S, Wang S. Cell-based therapeutic strategies for replacement and preservation in retinal degenerative diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2017;58:1-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2017.01.004>.
26. Idelson M, Alper R, Obolensky A, et al. Directed differentiation of human embryonic stem cells into functional retinal pigment epithelium cells. *Cell Stem Cell*. 2009;5(4):396-408. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stem.2009.07.002>.

27. Klimanskaya I, Hipp J, Rezai KA, et al. Derivation and comparative assessment of retinal pigment epithelium from human embryonic stem cells using transcriptomics. *Cloning Stem Cells*. 2004;6(3):217-245. doi: <https://doi.org/10.1089/clo.2004.6.217>.
28. Brandl C, Zimmermann SJ, Milenkovic VM, et al. In-depth characterisation of Retinal Pigment Epithelium (RPE) cells derived from human induced pluripotent stem cells (hiPSC). *Neuromolecular Med*. 2014;16(3):551-564. doi: <https://doi.org/10.1007/s12017-014-8308-8>.
29. Kamao H, Mandai M, Okamoto S, et al. Characterization of human induced pluripotent stem cell-derived retinal pigment epithelium cell sheets aiming for clinical application. *Stem Cell Reports*. 2014;2(2):205-218. doi: <https://doi.org/10.1016/j.stemcr.2013.12.007>.
30. Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell*. 2007;131(5):861-872. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.11.019>.
31. Bhatt NS, Newsome DA, Fenech T, et al. Experimental transplantation of human retinal pigment epithelial cells on collagen substrates. *Am J Ophthalmol*. 1994;117(2):214-221. doi: [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)73079-x](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)73079-x).
32. Wang H, Leonard DS, Castellarin AA, et al. Short-term study of allogeneic retinal pigment epithelium transplants onto debrided Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2001;42(12):2990-2999.
33. Thomas BB, Zhu D, Zhang L, et al. Survival and functionality of hESC-derived retinal pigment epithelium cells cultured as a monolayer on polymer substrates transplanted in RCS rats. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(6):2877-2887. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19238>.
34. Arnhold S, Absenger Y, Klein H, et al. Transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells rescue photoreceptor cells in the dystrophic retina of the rhodopsin knockout mouse. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(3):414-422. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0382-7>.
35. Cuenca N, Fernandez-Sanchez L, McGill TJ, et al. Phagocytosis of photoreceptor outer segments by transplanted human neural stem cells as a neuroprotective mechanism in retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(10):6745-6756. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.13-12860>.
36. Nishida A, Takahashi M, Tanihara H, et al. Incorporation and differentiation of hippocampus-derived neural stem cells transplanted in injured adult rat retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2000;41(13):4268-4274.
37. Schwartz SD, Anglade E, Lanza R. Stem cells in age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy – Authors' reply. *Lancet*. 2015;386(9988):30. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)61203-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)61203-x).
38. Schwartz SD, Regillo CD, Lam BL, et al. Human embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium in patients with age-related macular degeneration and Stargardt's macular dystrophy: follow-up of two open-label phase 1/2 studies. *Lancet*. 2015;385(9967):509-516. doi: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(14\)61376-3](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(14)61376-3).
39. Schwartz SD, Tan G, Hosseini H, Nagiel A. Subretinal transplantation of embryonic stem cell-derived retinal pigment epithelium for the treatment of macular degeneration: an assessment at 4 years. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(5): ORSFC1-9. doi: <https://doi.org/10.1167/iovs.15-18681>.
40. Taskintuna I, Elsayed ME, Schatz P. Update on clinical trials in dry age-related macular degeneration. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2016;23(1):13-26. doi: <https://doi.org/10.4103/0974-9233.173134>.

— Сведения об авторах

**Кирилл Юрьевич Гайдук** — слушатель ординатуры кафедры офтальмологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. SPIN: 6540-3323. E-mail: [gaidukkukir@gmail.com](mailto:gaidukkukir@gmail.com).

**Сергей Викторович Чурашов** — д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры офтальмологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. E-mail: [Churashoff@mail.ru](mailto:Churashoff@mail.ru).

**Алексей Николаевич Куликов** — д-р мед. наук, доцент, начальник кафедры офтальмологии. ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России, Санкт-Петербург. SPIN: 6440-7706. E-mail: [alexey.kulikov@mail.ru](mailto:alexey.kulikov@mail.ru).

— Information about the authors

**Kirill Yu. Gayduk** — resident, Ophthalmology Department. S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. SPIN: 6540-3323. E-mail: [gaidukkukir@gmail.com](mailto:gaidukkukir@gmail.com).

**Sergey V. Churashov** — MD, PhD, DMedSc, Assistant Professor, Professor, Ophthalmology Department. S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. E-mail: [Churashoff@mail.ru](mailto:Churashoff@mail.ru).

**Alexey N. Kulikov** — MD, PhD, DMedSc, Professor, Head of the Department, Ophthalmology Department. S.M. Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg, Russia. SPIN: 6440-7706. E-mail: [alexey.kulikov@mail.ru](mailto:alexey.kulikov@mail.ru).